

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОДНОРОДНОГО И НЕОДНОРОДНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ОБЛУЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЧЕРЕЗ РЕШЕТЧАТЫЕ ДИАФРАГМЫ

Л.Я. Клеппер

Центральный экономико-математический институт РАН, Москва

Цель: На основе созданной математической модели (ММ) модифицированного распределения Вейбулла (МРВ), предназначенной для расчёта вероятности лучевого осложнения (ВЛО), в зависимости от объёма V облученной ткани и дозы её однородного облучения D , разработать ММ, которая позволит осуществить переход от неоднородного распределения дозы в ткани к эквивалентному по ВЛО, редуцированному однородному распределению адекватной дозы (АД). Исследовать, при каких условиях неоднородное распределение дозы в системе опухоль+ложе опухоли будет более эффективным, чем однородное распределение дозы.

Материал и методы: Неоднородные распределения дозы описаны в виде дифференциальной гистограммы доза–объём (дГДО). Разработана ММ для расчёта редуцированного неоднородного распределения вероятностей отсутствия лучевого осложнения (ВОЛОр) в ткани, использованная для ММ, которая позволяет рассчитывать значения АД однородного облучения ткани.

Результаты: На основе ряда предположений и доказанных утверждений получены ММ, которые позволяют для неоднородных распределений локальных значений ВЛО, представленных в виде дГДО ВЛО–доза, рассчитать значения ВОЛОр, а также выделить из неё ММ для редукции неоднородных распределений дозы. На основе созданных ММ исследован вопрос о том, в каких случаях облучение опухоли и ложа опухоли через решетчатую диафрагму может быть более эффективным, чем облучение однородными дозовыми полями.

Заключение: Переход от неоднородных распределений доз в ткани к эквивалентным по ВОЛОр однородным распределениям дозы представляет интерес для повышения эффективности планирования лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, толерантная доза, вероятность возникновения лучевого осложнения, редукция неоднородного распределения дозы, решетчатые диафрагмы

DOI: 10.52775/1810-200X-2021-91-3-27-32

Введение

Выбор эффективного плана облучения опухоли (мишени) из множества альтернативных планов облучения в значительной степени зависит от корректности оценок лучевого воздействия на опухолевые и здоровые ткани организма. Одно из основных современных требо-

ваний к планированию лучевой терапии (ЛТ) состоит в том, чтобы образовать в объёме мишени однородное (в заданных пределах) дозовое поле требуемого уровня, по форме повторяющее конфигурацию мишени. Если это требование выполняется, то однородное дозовое поле в мишени можно охарактеризовать одним числом – значением дозы в любой точке мишени.

Сложнее обстоит дело с оценкой лучевого воздействия на здоровые органы и ткани там, где распределение дозы неоднородно. Подобное положение дел затрудняет использование методов математического моделирования и оптимизации для оценки и прогнозирования лучевых осложнений в здоровых структурах и для выбора эффективного плана лучевого лечения из множества альтернативных планов. Связано это ещё и с тем, что все существующие в настоящее время математические модели (ММ), предназначенные для оценки планов ЛТ, в большинстве случаев основаны на предположении о том, что дозовые поля в органах однородны и, следовательно, суммарные дозы облучения могут быть описаны одним числом.

Иначе обстоит дело при анализе неоднородного распределения дозы. В настоящее время оценка неоднородного лучевого воздействия на здоровые ткани носит в основном описательный характер. Растёт интерес к описанию неоднородного распределения дозы в виде дифференциальных или интегральных гистограмм доза–объем (дГДО или иГДО) [1, 2]. ГДО можно рассматривать как упорядоченные множества характеристик неоднородных распределений дозы. Одновременно растёт интерес и к созданию ММ, которые позволяют редуцировать неоднородные распределения дозы, описанные в виде ГДО, переходить к эквивалентным по вероятности лучевых осложнений (ВЛО) или отсутствию вероятности лучевых осложнений (ВОЛО) однородным распределениям, которые могут быть описаны одним числом – адекватной дозой (АД) в Гр.

Материал и методы

Нами разработаны ММ, которые позволяют от заданного неоднородного распределения дозы при фиксированной разовой дозе, переходить к упорядоченному неоднородному распределению дозы в виде дГДО, а от него – к адекватной дозе их однородного облучения. Критерием адекватности дозовых распределений служат значения вероятности локального излечения (ВЛИ) для опухолевых заболеваний и ВЛО для здоровых органов и тканей. Показано, что ММ для редукции неоднородного распределения дозы тесно связано с моделью МРВ, которая используется для расчета ВЛО и ВЛИ [1, 2].

При этом выполняются следующие зависимости толерантных доз (ТД) от объемов облученных органов и тканей при фиксированных разовых дозах:

$$P(D(V), V) = P(D(1), 1), \quad D(P, 1) = D(P, V) \times V^b, \quad (1)$$

где b – безразмерный параметр, зависящий от типа ткани. Из (1) следует, что

$$D_1(P, V_1) / D_2(P, V_2) = (V_1 / V_2)^{-b}, \quad (2)$$

где $D_1(P, V_1)$ и $D_2(P, V_2)$ – ТД уровня P для объемов V_1 и V_2 облученной ткани. Значения доз, $D(P, V)$, $i=1, \dots$, которые при разных объемах облученной ткани приводят к одному и тому же значению ВЛО= P , мы предложили называть “ТД уровня P ”. Принято считать, что уровень толерантности определяется значением $P=0,05$ (5 %). В дальнейшем мы будем предполагать, что уравнение (2) выполняется при любом фиксированном значении “уровня толерантности” P .

Мы показали, что при однородном облучении объема V дозой D и фиксированном значении разовой дозы, ВЛО в ткани определенного клинически идентифицируемого типа можно рассчитать при помощи ММ МРВ [1, 2]:

$$P(D, V) = 1 - \exp[-(DV^b / A_1)^{A_2}] = 1 - \exp[-(D(1) / A_1)^{A_2}] = P(D(1), 1), \quad (3)$$

где $D(1)$ – суммарная доза, приведенная к единичному объему облучения по формуле (2); (A_1, A_2, b) – параметры модели МРВ. ВОЛО в ткани будет:

$$Q(D, V) = 1 - P(D, V) = \exp[-(DV^b / A_1)^{A_2}] = \exp[-(D(1) / A_1)^{A_2}] = Q(D(1), 1). \quad (4)$$

МРВ (4) позволяет выразить дозу как функцию ВОЛО= Q и V :

$$D(Q, V) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2} V^{-b}, \quad D(Q, V) V^b = D(Q, 1) = A_1 |\ln(Q)|^{1/A_2}. \quad (5)$$

Рассмотрим неоднородные распределения суммарных доз, когда разовая доза фиксирована. Пусть V_0 – полный объем ткани, а объем облученной ткани $V \leq V_0$. Разделим V на m равных элементарных объемов g таким образом, чтобы распределение дозы в g можно было считать однородным. Тогда $V = mg$, $V_0 = Mg$, где $M = V_0 / g$ – число элементарных объемов в объё-

ме V_0 всей ткани. Пусть значение дозы в ткани лежат в замкнутом интервале $[D_{\min}, D_{\max}]$, и этот интервал разбит на k интервалов с шагом ΔD . Тогда дГДО может быть представлено в виде множества:

$$G_d = \{(D_1, V_1), \dots, (D_k, V_k)\}. \quad (6)$$

Параметры множества (6) – это суммы элементарных объёмов g , соответствующих значениям дозы, которые лежат в определенном интервале. Следовательно:

1. Процедуры построения ГДО преобразуют неоднородные дозовые поля, упорядочивают их, но при этом реальные пространственные структуры дозовых полей нивелируются. При описании дозового поля с использованием дГДО или иГДО исчезает информация о пространственном распределении экстремумов дозового поля, хотя она может играть важную роль при оценке неоднородных дозовых распределений. Получается, что точность редукции неоднородного распределения дозы зависит от максимумов и минимумов распределения, но не имеет значения, собраны эти экстремумы вместе или рассредоточены в облучаемом объёме.
2. Элемент множества дГДО представляет информацию о том, что объём ткани, который получит дозу от D_i до D_{i+1} , будет V_i . Элемент множества иГДО определяет объём облученной ткани V_i , который получит дозу большую или равную D_i .
3. В иГДО объём $V_i > V_{i+1}$ (V_i полностью содержит в себе V_{i+1}). При этом $D_i < D_{i+1}$, $i=1, \dots, k-1$. Поскольку формы объёмов не оговариваются, иГДО удобно представить в виде полей, которые состоят из вложенных друг в друга изоцентрических шаров, радиусы которых уменьшаются с ростом D_i .
4. дГДО и иГДО можно однозначно преобразовать одну в другую.
5. Процедура обработки реального распределения дозы и замена его на ГДО необратима. Невозможно, используя ГДО, восстановить пространственную структуру реального дозового поля.
6. Актуальной проблемой современной ЛТ является обоснование утверждения о том, что все однородные и неоднородные дозовые поля в одной и той же ткани с одинаковыми ГДО имеют равные (или близкие) значения ВЛО, т.е. эквивалентны по ВЛО и близки к

истинному значению ВЛО. Аналогично обстоит дело, когда речь идет об опухолевой ткани.

7. В настоящей работе разовая доза фиксирована. Вопрос о её влиянии на АД рассмотрен в публикации [1].
8. Очевидно, что свойства ГДО зависят от типа рассматриваемых органов и тканей.
9. Мы полагаем, что главным камнем преткновения является то, что нельзя описать точно зависимость ВЛО в элементарном объёме g от значений ВЛО в окружающих его элементарных объёмах. Надеяться на достаточно точное описание ВЛО в элементарном объёме можно только тогда, когда значения доз в окружающих объёмах мало отличаются друг от друга. Но вопрос о том, в каких пределах могут отличаться друг от друга значения доз в элементарных объёмах в зависимости от типа органа или ткани, чтобы значения ВЛО и АД можно было использовать для планирования ЛТ с неоднородными дозовыми распределениями, ещё требует своего разрешения.
10. В дальнейшем будут рассмотрены только дГДО. В случае необходимости можно перейти к иГДО.

Рассмотрим ММ для преобразования неоднородных распределений доз в АД однородного облучения, приведенную в работе [3]. К сожалению, в ней не говорится о том, что ММ представляет собой среднее геометрическое от взвешенных значений доз, $(g/V)D_i$, $i=1, \dots, m$. Она имеет следующий вид:

$$D_{\text{АД}}(D, V) = \left[(g/V) \sum_{i=1}^m D_i^A \right]^{1/A}, \quad (7)$$

$$V = mg, \quad D = (D_1, \dots, D_m),$$

где $g=V/m$ – равные элементарные объёмы облученной ткани, в которых распределение суммарных доз можно считать однородным; $D=(D_1, \dots, D_m)$ – распределение суммарных доз в объёме V , в m элементарных объёмах; A – параметр модели, который зависит от вида ткани и который следует определить в результате обработки клинического материала. Далее мы покажем, что параметр A совпадает с параметром A_2 модели МРВ, если модель (7) строится на основе МРВ. В случае K неравных “элементарных” объёмов ММ (7) принимает следующий вид:

$$D_{AD}(D, V) = \left[\sum_{i=1}^K (V_i / V) D^A \right]^{1/A}, \quad (8)$$

$$V = (V_1, \dots, V_K), \quad D = (D_1, \dots, D_K),$$

Нетрудно видеть, что ММ (7) и (8) представляют собой определенные на множестве элементов дГДО средние значения взвешенных доз [4]. В работе [1] с использованием модели МРВ получена ММ для перехода от неоднородного к эквивалентному по ВЛОр однородному распределению дозы. Для этого предложена ММ, которая позволяет от неоднородного распределения ВОЛО в элементарных объемах ткани перейти к редуцированному значению ВОЛОр, и что можно выделить из неё ММ для преобразования неоднородного распределения дозы в АД, использование которой приведёт к ВОЛО=ВОЛОр.

Создание ММ было основано на предположениях и утверждениях, которые были доказаны в [1, 2]. Следовательно, редуцированное значение ВОЛОр= $Q(D, V)$ можно рассчитать следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр} = Q(D, V) &= \prod_{T=1}^m Q(D_T, V, g) = \\ &= \prod_{T=1}^K Q(D_T, V, V_T) = \prod_{T=1}^K Q(D_T, V)^{V_T/V}, \end{aligned} \quad (9)$$

где $V_T = \sum_{j=1}^{R_T} g$ – суммарный относительный объём

ткани, соответствующий R_T элементарным объемам g с одинаковой дозой D_T ; $V=1$ – относительный объём облученной ткани. Кроме того, редуцированное значение ВОЛОр в объёме V есть среднее геометрическое от значений ВОЛО в объемах g , которые описываются ММ (9) и при ВОЛОр= $Q(D, V)$ в объёме V и при ее неоднородном облучении дозами D_i , значения ВОЛО _{i} , $i=1, \dots, m$ в её составляющих одинаковых объёмах g можно описать следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{ВОЛОр} = Q(D, V, g) &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V, g) = \\ &= \prod_{i=1}^m Q(D_i, V)^{g/V} = \left[\prod_{i=1}^m Q(D_i, V) \right]^{g_1/V}, \end{aligned} \quad (10)$$

откуда можно выделить ММ для преобразования неоднородного распределения доз в ткани в АД.

Таким образом, получены ММ, которые позволяют рассчитывать значения ВОЛОр и АД однородного облучения, которые приводят к ВОЛОр. Оценить точность преобразования неоднородных распределений ВОЛО и дозы при помощи созданных ММ можно при наличии соответствующим образом подготовленной клинической информации. Можно доказать, что для фиксированного неоднородного распределения дозы величина АД увеличивается с ростом параметра A_2 , и показать, что АД есть возрастающая функция A_2 .

Из полученных данных следует, что значение АД зависит от вида ткани, значения A_2 и неоднородности распределения дозы. При одинаковом однородном облучении двух разных тканей одной и той же дозой D , АД будут равны значению D . Но при одинаковых неоднородных распределениях дозы в двух тканях и при неравных значениях параметра A_2 АД будут разными. Большее значение АД окажется для той ткани, у которой параметр A_2 будет больше.

Итак, если происходит неоднородное облучение системы опухоль+ложе и параметр A_2 для ложа опухоли оказался больше, чем для опухоли, то АД в ложе будет больше, чем АД в опухоли, т.е. опухолевая ткань будет облучаться меньшей дозой, чем ложе опухоли. В этом случае однородное дозовое поле в системе, которое приводит к одинаковым значениям дозы в ложе опухоли и в опухоли, будет наиболее эффективным.

Обратимся теперь к опыту неоднородного облучения опухолевых образований. В литературе об облучении опухолей через решетчатые диафрагмы (РД) [5, 6] отмечено, что идея метода целенаправленного неоднородного облучения злокачественных опухолей через решетчатые диафрагмы возникла давно. В 1909 г. об этом методе сообщил Kohler. Затем он был забыт и интерес к нему возобновился спустя 24 года. В 1933 г. защитные свойства решетчатых диафрагм описал Liberson. С этого времени в различных странах мира предпринимались попытки изучения радиобиологического эффекта неоднородного облучения системы опухоль+ложе. Технически неоднородность дозовых распределений достигалась с помощью облучения через решетчатые свинцовые диафрагмы. Цель применения РД заключалась в том, чтобы разбить широкий пучок излучения на совокупность узких пучков, для которых ТД в органах и

тканях оказываются намного выше, чем для одного широкого пучка [5, 6].

В 1970–1985 гг. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН широко применяли РД для лучевого лечения пациентов с местнораспространённым, неоперабельным немелкоклеточным раком лёгкого [6]. РД использовали на первом этапе лечения. На втором этапе происходило дооблучение опухоли открытыми полями в режиме расщеплённого курса. Было показано, что в условиях неоднородного распределения дозы толерантность здоровых тканей повышается в 3–5 раз по сравнению с дистанционной гамма-терапией открытыми полями, что позволяло подвести к опухоли суммарные дозы от 70–80 Гр до 140–160 Гр в точке, расположенной на оси под центральным отверстием РД. С 1986 г. плановое применение РД в РОНЦ было прекращено, что было вызвано техническим износом свинцовых РД, и в связи с внедрением линейных ускорителей электронов.

Первоначально облучение через РД проводили для запущенных опухолевых заболеваний. (В связи с этим возникает естественный вопрос, а не является ли в этом случае параметр A_2 для запущенных опухолей большим, чем для локальной опухоли?). В данной работе показано, что однородное дозовое поле при облучении системы опухоль+ложе опухоли необходимо не только для того, чтобы избежать рецидива в недооблученных участках опухоли и возникновения некрозов в переоблучённых участках, а еще и для того, чтобы редуцированная доза в ложе опухоли не оказалась больше, чем в самой опухоли, что может произойти в том случае, когда параметр A_2 для локальной опухоли будет больше, чем A_2 для опухоли.

Интересно, можно ли считать, что коллективный опыт лучевых терапевтов неявным образом учёл эти эффекты однородного и неоднородного облучения системы опухоль+ложе опухоли? Варьируя неоднородные распределения дозы при облучении этой системы, можно получать различные АД для двух тканей, опухолевой и локальной опухоли. Таким образом, появляется возможность расширить способы формирования оптимального терапевтического дозового поля в системе, включив в рассмотрение не только однородные, но и неоднородные распределения дозы в опухоли и в ложе опухоли.

Если при планировании ЛТ оперировать и неоднородными распределениями дозы, то стратегия формирования терапевтического до-

зового поля может оказаться гораздо сложнее и эффективнее, чем это представляется в настоящее время. В работе [7] в качестве примера приведены методы планирования неоднородного облучения опухолевых и нормальных тканей, которые включают в себя преобразование неоднородных дозовых распределений. Вероятно, одной из главных причин охлаждения интереса к применению РД в ЛТ заключалась в том, что неразработанными оказались методы выбора эффективных характеристик РД, основанных на оценке неоднородных распределений дозы в здоровых и в опухолевых тканях, в отсутствии теоретически обоснованных методов их применения в ЛТ. Мы полагаем, что обоснованный количественный анализ методов облучения через РД мог быть успешно проведен только с применением ММ, позволяющих преобразовать неоднородные дозовые поля в эквивалентные по ВЛО (или ВЛИ) однородные дозовые распределения. Только на их основе мог быть осуществлен целенаправленный выбор параметров РД, которые могли обеспечить заданные ограничения на распределения доз в нормальных и опухолевых тканях. Можно предполагать, что для совершенствования методов ЛТ было бы полезно завершить исследование методов неоднородного облучения систем опухоль+ложе опухоли с применением методов математического моделирования.

Список литературы

1. Клеппер ЛЯ. Проблемы стохастической радиологии. Москва, ЦЭМИ РАН, 2019. [Klepper LYa. Stochastic Radiology Problems. Moscow: CEMI RAS. 2019 (In Russian)].
2. Клеппер ЛЯ. Характеристики лучевого воздействия на опухолевые и здоровые органы и ткани организма при планировании лучевой терапии злокачественных опухолей. Медицинская физика. 2021; 89(1):73–80. [Klepper LYa. Features of the radiation influence on malignancy and tissues of the body necessary when planning RT of malignancy. Medical Physics. 2021; 89(1):73–80. (In Russian)].
3. Основы клинической радиобиологии. Редакторы Джойнер М.С. и Ван дер Когель О.Дж. Изд. БИНОМ Лаборатория знаний. М.: 2013. 600 с. [Basic Clinical Radiobiology. Ed. by Joiner M. and van der Kogel A. Hodder Arnold An Hachette UK Company; 2009].

4. Бронштейн ИН, Семендяев КА. Справочник по математике для инженеров и учащихся ВТУЗОВ. М. Наука, 1981. [Bronstein IN, Semendyaev KA. Mathematical dictionary for engineers and students. Moscow: Nauka 1981 (In Russian)].
5. Алиев БМ. Неравномерное облучение злокачественных опухолей (физико-дозиметрические, экспериментальные и клинические исследования). Докт. дисс. М. 1973. [Aliev BM. Nonuniform irradiation of malignancy (physic-dosimetric, experimental and clinical researches). Disser Dr Sci Med. Moscow: 1973 (In Russian)].
6. Алиев БМ. Лучевая терапия запущенных форм злокачественных новообразований. М. Медицина, 1978. [Aliev BM. Radiation Therapy of Advanced Form of Tumors. Moscow: Medicina 1978 (In Russian)].
7. Клеппер ЛЯ. Рациональные параметры решетчатых диафрагм для лучевой терапии злокачественных опухолей. Медицинская радиология 1989;34(7): 63-7. [Klepper LYa. Rational grid parameters for radiation therapy of tumors. Medical Radiology. 1989;34(7): 63-67. (In Russian)].

MATHEMATICAL MODELING OF UNIFORM AND NONUNIFORM MALIGNANT AND NORMAL TISSUES IRRADIATION. MATHEMATICAL ANALYSIS OF THE TUMOUR GRID IRRADIATION

L. Ya. Klepper

Central Economics and Mathematics Institute, Moscow, Russia

Purpose: On base created mathematical model (MM) modified Veybull distribution, intended for NTCP calculation, depending on irradiated volume V and uniform irradiation dose D , to develop the MM, which allows to realize transition from nonuniform dose in tissue to the equivalent, uniform identical dose. To research the hypothesis, under what condition lumpy sharing dose in system tumors+normal tissues will be more efficient, than uniform dose.

Material and Methods: Lumpy sharing dose are described as a differential histogram dose-volume (DDVH). The MM for calculation transition lumpy distribution of the absence of the beam complication probability (ACPr) in tissue is designed. It was used for MM conclusion, which allows to calculate transition values of the Adequate Dose (AD) of the uniform irradiation tissues, which use brings about ACPr in tissues.

Results: On base of the suggestions and proved affirmation MMs are received, which allow for lumpy distribution of local NTCP values, presented as a DHDV, to calculate transition values ACPr, as well as select from it MM for reduction of the lumpy sharing dose. On base created MM question was explored, in what case tumors and normal tissue through a grid irradiation will be more effective than uniform irradiation.

Conclusion: The transition from lumpy sharing doses in tissues to equivalent uniform dose present the significant interest for the RT planning efficiency. Their study is necessary, where the radiation of bio-subjects is influenced.

Key words: *radiotherapy, tolerant dose, NTCP, reduction of the nonuniform dose distribution, grid diaphragms*

E-mail: leva.klepper@yandex.ru